


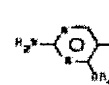
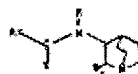


A4

Anorexigenic agents based on N-(3-quinuclidinyl)benzamides or -thiobenzamides**Publication number:** FR2625678 (A1)**Publication date:** 1989-07-13**Inventor(s):** DORME NICOLE; RENAUD ALAIN; LANGLOIS MICHEL; MOCQUET GISELE**Applicant(s):** DELALANDE SA [FR]**Classification:****- international:** **A61K31/435; A61K31/505; A61K31/435; A61K31/505;** (IPC1-7): A61K31/435; C07D453/02**- European:** A61K31/435; A61K31/505**Application number:** FR19880000316 19880113**Priority number(s):** FR19880000316 19880113**Also published as:** FR2625678 (B1)**Cited documents:** EP 0099789 (A1) EP 0158532 (A2)**Abstract of FR 2625678 (A1)**

Use of benzamides and thiobenzamides of formula: in which X = O or S; R = H, C1-C4 alkyl or benzyl; R1 = H or C1-C4 alkyl; and Ar represents i phenyl, ii phenyl substituted with one, two or three C1-C4 alkoxy groups and/or with one or two halogen atoms, iii substituted phenyl of formula: where R2 = C1-C8 alkyl, R3 = halogen and R4 = alkylcarbonyl, alkylcarbonylamido, amino, methylamino or dimethylamino, it being possible, in addition, for R3 and R4 together to form a 4,5-benzo residue, or iv pyrimidinyl of formula: where R5 = C1-C8 alkyl or phenyl; as well as the N-oxides, hydrates and salts of these benzamides and thiobenzamides, for the preparation of an anorexigenic medicament.



Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

ANOREXIGENIC AGENTS BASED ON N-(QUINUCLIDIN-3-YL)-
BENZAMIDES OR THIOBENZAMIDES

5

The present invention relates to a novel therapeutic use of certain N-(quinuclidinyl-3)-benzamides and thiobenzamides and pharmaceutical compositions containing them. It relates in particular to the use of these benzamides, thiobenzamides and compositions as anorexigenic agents, notably for the treatment of excessive weight and obesity of various origins.

Benzamides and thiobenzamides of this type have already been described in the literature and notably in French patent No. 82 11670, European patent No. 0 099 789 and European patent application No. 0 158 532, where they are presented as possessing antiemetic activity and activity for increasing gastrointestinal motility.

20

More recently, it has been shown that it is essentially the S enantiomer that accounts for these two activities (French patent application No. 87 01355 filed on 4 February 1987).

25

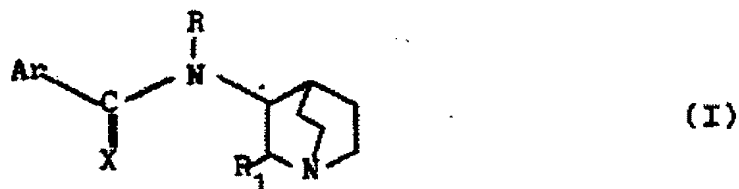
Even more recently, these same benzamides and thiobenzamides were described as possessing anxiolytic activity and it was demonstrated very recently that it is the R enantiomer that is responsible for this activity (European patent application No. 87 402321.1, filed on 16 October 1987).

It has now been shown that, completely unexpectedly, said benzamides and thiobenzamides display anorexigenic activity.

35

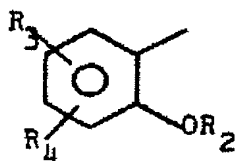
Consequently, one of the objects of the present invention comprises a novel family of anorexigenic

products, comprising the compounds corresponding to the formula:

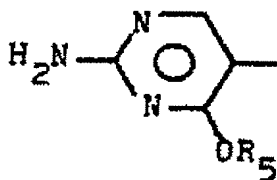


5 in which:

- X represents an oxygen atom or sulphur atom;
- R represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group or a benzyl group;
- R₁ represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group; and
- Ar represents:
 - . a phenyl nucleus;
 - . a phenyl nucleus substituted with one, two or three C₁-C₄ alkoxy groups and/or with one or two halogen atoms;
 - . a substituted phenyl nucleus of formula:



- where R₂ represents a C₁-C₈ alkyl group; R₃ represents a halogen atom; and R₄ represents an alkylcarbonyl or alkylcarbonylamino group having a C₁-C₄ alkyl residue; or an amino, methylamino or dimethylamino group; and moreover R₃ and R₄, together, can form a 4,5-benzo residue; or
- . a substituted pyrimidinyl nucleus of formula:



where R₅ represents a C₁-C₈ alkyl group or a phenyl nucleus;
as well as the physiologically acceptable N-oxides,
5 hydrates and salts of these compounds.

Among the compounds of formula (I), we may mention in particular those for which X represents an oxygen atom, R and R₁ represent a hydrogen atom or a methyl or ethyl
10 group and Ar represents the chloro-5-amino-4-methoxy-2 phenyl group; and notably chloro-5-amino-4-methoxy-2N-(quinuclidin-3-yl) benzamide.

As the compounds, N-oxides, hydrates and salts defined
15 above are chiral substances, they exist in several stereoisomeric forms (two when R₁ = H and four when R₁ is different from H). The present invention therefore covers these various stereoisomeric forms including the enantiomers and mixtures of these various forms
20 including the racemic mixtures.

In the foregoing and hereinafter, the expression "C₁-C₄ alkyl" encompasses the linear or branched hydrocarbon groups containing up to 4 carbon atoms, namely the
25 methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl and tert-butyl groups; the "C₁-C₄ alkyloxy group" possesses the formula "(C₁-C₄ alkyl)-O-"; the term "halogen" includes fluorine, chlorine, bromine and iodine; and the expression "C₁-C₈ alkyl" encompasses the
30 linear or branched hydrocarbon groups containing up to 8 atoms, such as those mentioned above for "C₁-C₄ alkyl" and pentyl, hexyl, heptyl and octyl.

The expression "physiologically acceptable salts" comprises the salts of acid addition formed either with strong acids such as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid, or with weak acids such as fumaric, malic, succinic, oxalic or citric acid.

The compounds of formula (I), N-oxides, hydrates and salts defined above for which $R_1 = H$, as well as their method of preparation are described in the patent applications and patent previously mentioned, i.e. in French patent No. 82 11670, European patent No. 0 099 789 and European patent application No. 0 158 532. The compounds for which R_1 is different from H can be prepared by the same methods as those described in these patent applications and patent, but starting from the appropriate reactants in which R_1 represents a C_1 - C_4 alkyl group.

As for the various stereoisomeric forms of the compounds according to the invention, they can be obtained by resolution of the corresponding racemic mixtures or by stereospecific synthesis.

The method of resolution consists of salifying the racemates of formula (I), by means of optically active organic acid, such as L(d)-tartaric or D(l)-tartaric acid, then resolving, by the method of successive fractional recrystallizations, the salts resulting from said salification, and said recrystallizations can notably be carried out in methanol. This method is illustrated in the aforementioned European patent No. 099 789.

As for stereospecific synthesis, it consists of condensing amino-3-quinuclidine S(-) or amino-3-quinuclidine R(+) on acids or thioacids of formula:



where Ar and X have the same meanings as in formula (I), in an organic solvent such as THF and in the presence of dicyclohexylcarbodiimide or 1,1'-carbonyldiimidazole.

As a variant, the amino-3-quinuclidine S(-) or R(+) is condensed on acids of formula:



optionally followed by treatment with a P_2S_5 - K_2S mixture to obtain the thiobenzamides.

For its part, amino-3-quinuclidine S(-) can be prepared by the action of D-tartaric acid on N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide, resolution by crystallization of the diastereoisomeric salts thus formed to obtain the D-tartrate of laevorotatory N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide, action of a base such as an alkali metal hydroxide on this tartrate to obtain S(-) N-(quinuclidinyl-3) chloro-3 benzamide, then acid hydrolysis of this S(-) amide.

As for amino-3-quinuclidine R(+), it can be obtained in the same way as above, but using L-tartaric acid instead of D-tartaric acid.

The examples below are given for illustrating the aforementioned stereospecific synthesis.

Example 1: Preparation of amino-3-quinuclidine S(-)
1st stage: Preparation of S(-) N-(quinuclidin-3-yl)
chloro-3 benzamide

5 N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide (52.5 g) in
solution in methanol is added to a solution of D-
tartaric acid (29.7 g) in methanol. The precipitate
obtained is collected by filtration and treated twice
with methanol under reflux. The salt thus purified
10 (20 g) is decomposed with an aqueous sodium hydroxide
solution and the product is extracted with chloroform.
After drying and evaporation of the organic phase, the
base obtained is treated in acetone with
ethanol/hydrochloric acid solution. The hydrochloride
15 that precipitates is collected by filtration and
recrystallized from ethanol. We obtain 9.4 g of the
optically pure hydrochloride of S(-) N-(quinuclidin-3-
yl) chloro-3 benzamide

. Melting point: 244-247°C

20 . $[\alpha]_D^{20} = -16.8^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

2nd stage: Preparation of S(-) amino-3-quinuclidine
dihydrochloride

25 The hydrochloride obtained in the preceding stage (9 g)
is treated under reflux for 3.5 hours with concentrated
hydrochloric acid. The reaction mixture is cooled,
filtered and concentrated to dryness. The residue is
treated with absolute ethanol and the amino-3-
30 quinuclidine S(-) dihydrochloride that crystallizes is
collected by filtration:

. Melting point: > 260°C

. $[\alpha]_D^{20} = 24.9^\circ$ (c = 1, H₂O).

35 Example 2: Preparation of amino-3-quinuclidine R(+)
dihydrochloride

The same procedure is followed as in Example 1, but using L-tartaric acid as resolving agent, which leads to the expected compound:

. Melting point: $> 260^{\circ}\text{C}$

5 . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 24.8^{\circ}$ ($c = 1$, H_2O).

Example 3: Stereospecific synthesis of the hydrochloride of N-(quinuclidin-3-yl) amino-4 chloro-5 methoxy-2 benzamide S(-)

10

The dihydrochloride of S(-) amino-3-quinuclidine (40 g; 0.2 mol) is dissolved in 80 ml of 2.5N aqueous sodium hydroxide solution. Amino-4 chloro-5 methoxy-2 benzoic acid (44.5 g) in solution in 300 ml of pyridine is added to this solution, cooled on an ice bath. Dicyclohexylcarbodiimide (85 g) is added twice. The mixture is stirred vigorously for 18 hours at room temperature. The mixture is then diluted with 150 ml of water. The insoluble matter is removed by filtration and washed with water. The aqueous phase is adjusted to pH 10 with 10N sodium hydroxide solution and extracted with chloroform. After drying (over Na_2SO_4) and evaporation of the organic phase, the residue is crystallized in isopropyl ether.

25

The solid obtained (56 g) is dissolved in 280 ml of isopropanol and the solution is acidified with 5N HCl. The hydrochloride that precipitates is collected by filtration and recrystallized from 99% ethanol. The desired S(-) product is obtained at a yield of 60%:

30

. Melting point: $233-235^{\circ}\text{C}$

. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.9^{\circ}$ ($c = 1$, H_2O).

The dextrorotatory enantiomer R(+) is obtained in the same conditions starting from the dihydrochloride of R(+) amino-3-quinuclidine:

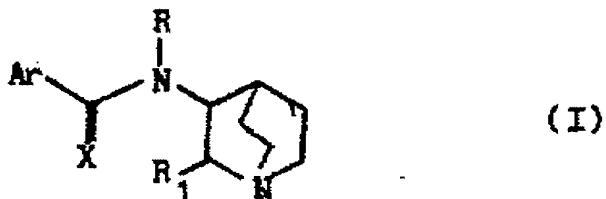
35

. Melting point: $233-234^{\circ}\text{C}$

. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 3.8^{\circ}$ ($c = 1$, H_2O).

The other enantiomers according to the invention are obtained by procedures analogous to those of Example 3, but starting from the appropriate starting reactants,
5 and some of these enantiomers are listed in Table I below.

TABLE I



X	R	R ₁	Ar-	Form	Configu- ration	Melting point (°C)	[α]
O	H	H		hydro- chloride	S(-) R(+)	233-235 232-234	-3.9° +3.8° (c=1, H ₂ O)
O	H	H		"	R(+)	> 260	+12.5° (c=1, CH ₃ OH)
O	H	H		"	R(+)	> 260	+14.1° (c=1, CH ₃ OH)

The anorexigenic activity of compounds (I), N-oxides, hydrates and salts with a view to their use according to the invention, was demonstrated by the test of the change in alimentary behaviour in the mouse (according to Stephens, British J. Pharm. 49, 146, 1973), according to the following protocol:

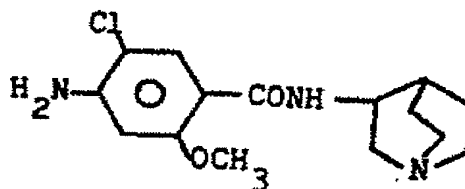
10

Mice are deprived of food and drink for 4 hours. They are then administered the test product intraperitoneally. Thirty minutes later, they are put in individual cages in the presence of a weighed amount of food and, thirty minutes later, the amount of food consumed is determined for each animal. The variation in food consumption is calculated relative to a group of control mice.

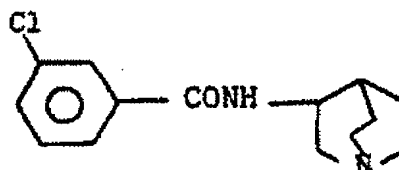
20

The results obtained with the following compounds:

(A)



(B)



are as follows:

5

TABLE II

Test compound	Dose (in mg/kg/i.p.) starting from which a decrease in food consumption is observed, relative to the controls	DL 50 (mg/kg/i.p.)
A	0.01	141
B	0.1	145

Another object of the present invention comprises pharmaceutical compositions which contain (i) at least one of the compounds, N-oxides, hydrates and salts previously defined and (ii) a physiologically acceptable support or excipient that is suitable for said compounds, N-oxides, hydrates and salts, said compositions being useful as anorexigenic agents, notably for the treatment of excessive weight and obesity of various origins, in warm-blooded animals, in particular in humans.

Yet another object of the present invention comprises the use of these same compounds, N-oxides, hydrates and salts for the preparation of anorexigenic medicinal

products that can be used notably for the treatment of excessive weight and obesity of various origins.

5 The compounds of formula (I), their N-oxides, hydrates and salts can be administered to humans or to any warm-blooded animal, in various pharmaceutical forms that are well known in the field in question.

10 Thus, these compositions can for example be formulated for administration by the oral, parenteral or rectal route.

15 For administration by the oral route, said compositions can be in the form of tablets, dragées or capsules, prepared by the usual techniques using known supports and excipients, such as binders, fillers, lubricants and disintegrants; they can also be in the form of solutions, syrups or suspensions.

20 For parenteral administration, the compositions according to the invention can be in the form of injectable solutions, suspensions or emulsions comprising a parenterally acceptable oily or aqueous liquid vehicle.

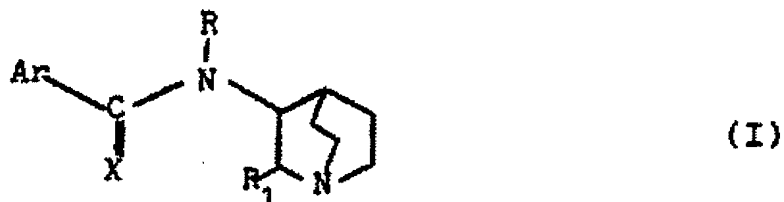
25 For administration by the rectal route, the compositions can be in the form of suppositories containing the usual bases for suppositories.

30 The dose at which the active principles, i.e. the compounds, N-oxides, hydrates and salts according to the invention, can be administered will depend notably on the route of administration, on the patient's body weight and on the therapeutic potency of the compounds
35 used. Generally, for the oral route, the doses will be up to 50 mg of active principle per day (taken in one or more doses); for the parenteral route, the doses will be up to 10 mg of active principle per day (in one

or more daily injections); and for the rectal route, the doses will be up to 20 mg of active principle per day (in one or more suppositories).

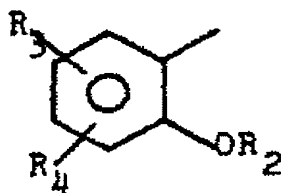
Patent claims

1. Use of benzamides and thiobenzamides of
5 formula:



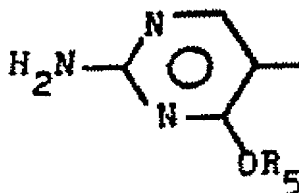
in which:

- X represents an oxygen atom or sulphur atom;
- R represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group
10 or a benzyl group;
- R₁ represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group; and
- Ar represents:
 - . a phenyl nucleus;
 - 15 . a phenyl nucleus substituted with one, two or three C₁-C₄ alkoxy groups and/or with one or two halogen atoms;
 - . a substituted phenyl nucleus of formula:



- 20 where R₂ represents a C₁-C₈ alkyl group; R₃ represents a halogen atom; and R₄ represents an alkylcarbonyl or alkylcarbonylamido group having a C₁-C₄ alkyl residue; or an amino, methylamino or dimethylamino group; and
25 moreover R₃ and R₄, together, can form a 4,5-benzo residue; or

. a substituted pyrimidinyl nucleus of formula:



where R₅ represents a C₁-C₈ alkyl group or a phenyl nucleus;

- 5 as well as the physiologically acceptable N-oxides, hydrates and salts of these benzamides and thiobenzamides, for the preparation of an anorexigenic medicinal product.
- 10 2. Use according to Claim 1, of the compounds of formula (I), N-oxides, hydrates and salts, for which X represents an oxygen atom.
- 15 3. Use according to Claim 1 or 2, of the compounds of formula (I), N-oxides, hydrates and salts, for which R and R₁ represent a hydrogen atom or a methyl or ethyl group.
- 20 4. Use according to Claim 1, 2 or 3, of the compounds of formula (I), N-oxides, hydrates and salts, for which Ar represents the chloro-5-amino-4-methoxy-2 phenyl group.
- 25 5. Use according to Claim 1, of chloro-5 amino-4 methoxy-2 N-(quinuclidin-3-yl) benzamide.

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 625 678**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 00316**

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 K 31/435 // C 07 D 453/02.

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 13 janvier 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 28 du 13 juillet 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *DELALANDE S.A., Société anonyme.* —
FR.

⑦2 Inventeur(s) : Nicole Dorme ; Alain Renaud ; Michel Lan-
glois ; Gisèle Mocquet.

⑦3 Titulaire(s) :

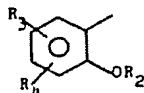
⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Malémont.

⑤4 Agents anorexigènes à base de N-(quinuclidin-3-yl)-benzamides ou thiobenzamides.

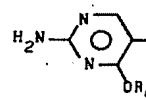
⑤7 Utilisation des benzamides et thiobenzamides de for-
mule :



dans laquelle X = O ou S; R = H, alkyle en C1—C4 ou
benzyle; R1 = H ou alkyle en C1—C4; et Ar représente i
phényle, ii phényle substitué par un, deux ou trois groupes
alkoxy en C1—C4 et/ou par un ou deux atomes d'halogène, iii
phényle substitué de formule :



où R2 = alkyle en C1—C8, R3 = halogène et R4 =
alkylcarbonyl, alkylcarbonylamido, amino, méthylamino ou di-
méthylamino, R3 et R4 pouvant en outre former ensemble un
reste 4,5-benzo ou iv pyrimidinyle de formule :



où R5 = alkyle en C1—C8 ou phényle;
ainsi que des N-oxydes, hydrates et sels de ces benzamides
et thiobenzamides, pour la préparation d'un médicament
anorexigène.

FR 2 625 678 - A1

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

1

Agents anorexigènes à base de N-(quinuclidin-3-yl)-benzamides ou thiobenzamides

La présente invention concerne une nouvelle utilisation thérapeutique de certains N-(quinuclidinyl-3)-benzamides et thiobenzamides et des compositions pharmaceutiques les contenant. Elle concerne en particulier l'utilisation de ces benzamides, thiobenzamides et compositions à titre d'agents anorexigènes, notamment pour le traitement de l'excès pondéral et de l'obésité d'origines diverses.

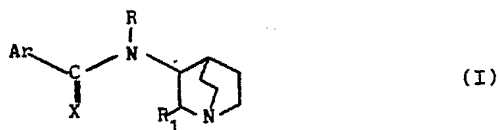
Des benzamides et thiobenzamides de ce type ont déjà été décrits dans la littérature et notamment dans le brevet français No. 82 11670, le brevet européen No. 0 099 789 et la demande de brevet européen No. 0 158 532, où ils sont présentés comme possédant une activité antiémétique et une activité d'accélération de la motricité gastro-intestinale.

Plus récemment, il a été montré que c'est essentiellement l'énantiomère S qui est à l'origine de ces deux activités (demande de brevet français No. 87 01355 déposée le 4 Février 1987).

Plus récemment encore, ces mêmes benzamides et thiobenzamides ont été décrits comme possédant une activité anxiolytique et il a tout dernièrement été mis en évidence que c'est l'énantiomère R qui est responsable de cette activité (demande de brevet européen No. 87 402321.1, déposée le 16 Octobre 1987).

Il a maintenant été mis en évidence que, de manière tout à fait inattendue, lesdits benzamides et thiobenzamides faisaient preuve d'une activité anorexigène.

Par conséquent, l'un des objets de la présente invention consiste dans une nouvelle famille de produits anorexigènes, comprenant les composés répondant à la formule :

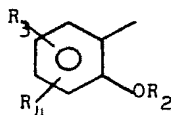


dans laquelle :

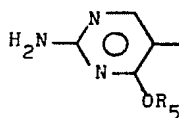
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

2

- R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe benzyle ;
- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4 ; et
- Ar représente :
 - . un noyau phényle ;
 - . un noyau phényle substitué par un, deux ou trois groupes alkoxy en C1-C4 et/ou par un ou deux atomes d'halogène ;
 - . un noyau phényle substitué de formule :



- où R2 représente un groupe alkyle en C1-C8 ; R3 représente un atome d'halogène ; et R4 représente un groupe alkylcarbonyle ou alkylcarbonylamino dont le reste alkyle est en C1-C4 ; ou un groupe amino, méthylamino ou diméthylamino ; R3 et R4 pouvant en outre former ensemble un reste 4,5-benzo ; ou
- . un noyau pyrimidinyle substitué de formule :



où R5 représente un groupe alkyle en C1-C8 ou un noyau phényle ;

ainsi que les N-oxydes, hydrates et sels physiologiquement acceptables de ces composés.

Parmi les composés de formule (I), on citera en particulier ceux pour lesquels X représente un atome d'oxygène, R et R1 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle et Ar représente le groupement chloro-5 amino-4 méthoxy-2 phényle ; et notamment le chloro-5 amino-4 méthoxy-2 N-(quinuclidin-3-yl) benzamide.

Les composés, N-oxydes, hydrates et sels ci-dessus définis étant des

substances chirales, ils existent sous plusieurs formes stéréoisomères (deux lorsque $R_1 = H$ et quatre lorsque R_1 est différent de H). La présente invention s'étend donc à ces différentes formes stéréoisomères y compris les énantiomères et aux mélanges de ces différentes formes y compris les racémiques.

Dans ce qui précède et ce qui suit, l'expression "alkyle en C₁-C₄" englobe les groupes hydrocarbonés linéaires ou ramifiés contenant jusqu'à 4 atomes de carbone, à savoir, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, sec-butyle, iso-butyle et ter-butyle ; le groupe alkyloxy en C₁-C₄" possède la formule "(alkyl en C₁-C₄)-O-" ; le terme "halogène" comprend fluor, chlore, brome et iode ; et l'expression "alkyle en C₁-C₈" englobe les groupes hydrocarbonés linéaires ou ramifiés contenant jusqu'à 8 atomes, tels que ceux mentionnés ci-dessus pour "alkyle en C₁-C₄" et pentyle, hexyle, heptyle et octyle.

L'expression "sels physiologiquement acceptables" comprend les sels d'addition d'acide formés soit avec des acides forts tels que l'acide chlorhydrique, sulfurique ou phosphorique, soit avec des acides faibles tels que l'acide fumarique, maléique, succinique, oxalique ou citrique.

Les composés de formule (I), N-oxydes, hydrates et sels ci-dessus définis pour lesquels $R_1 = H$, ainsi que leur procédé de préparation sont décrits dans les demandes de brevet et brevet précédemment mentionnés, c'est-à-dire dans le brevet français No. 82 11670, le brevet européen No. 0 099 789 et la demande de brevet européen No. 0 158 532. Les composés pour lesquels R_1 est différent de H peuvent être préparés par les mêmes procédés que ceux décrits dans ces demandes de brevet et brevet, mais en partant des réactifs appropriés dans lesquels R_1 représente un groupe alkyle en C₁-C₄.

Quant aux différentes formes stéréoisomères des composés selon l'invention, elles peuvent être obtenues par résolution des mélanges racémiques correspondants ou par synthèse stéréospécifique.

La méthode de résolution consiste à salifier les racémiques de formule (I), au moyen d'acide organique optiquement actif, tel que l'acide L(d)-tartrique ou D(l)-tartrique, puis à dédoubler par la méthode des recristallisations fractionnées successives les sels résultants de ladite salification, lesdites recristallisations pouvant notamment être effectuées dans le méthanol. Cette méthode est illustrée dans le brevet européen

No. 099 789 susmentionné.

Quant à la synthèse stéréospécifique, elle consiste à condenser l'amino-3 quinuclidine S(-) ou l'amino-3 quinuclidine R(+) sur les acides ou thioacides de formule :



où Ar et X ont les mêmes significations que dans la formule (I), dans un solvant organique tel que le THF et en présence de dicyclohexylcarbodiimide ou de 1,1'-carbonyldiimidazole.

En variante, l'amino-3 quinuclidine S(-) ou R(+) est condensée sur les acides de formule :



et on fait suivre éventuellement par un traitement par un mélange $\text{P}_2\text{S}_5\text{-K}_2\text{S}$ pour obtenir les thiobenzamides.

L'amino-3 quinuclidine S(-) peut pour sa part être préparée par action de l'acide D-tartrique sur le N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide, dédoublement par cristallisation des sels diastéréoisomères ainsi formés pour obtenir le D-tartrate du N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide lévogyre, action d'une base telle qu'un hydroxyde de métal alcalin sur ce tartrate pour obtenir le S(-) N-(quinuclidinyl-3) chloro-3 benzamide, puis hydrolyse acide de cet amide S(-).

Quant à l'amino-3 quinuclidine R(+), elle peut être obtenue de la même manière que ci-dessus, mais en utilisant l'acide L-tartrique au lieu de l'acide D-tartrique.

Les exemples ci-après sont donnés pour illustrer la synthèse stéréospécifique susmentionnée.

Exemple 1 : Préparation de l' amino-3 quinuclidine S(-)1ère étape : Préparation du S(-) N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide

Le N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide (52,5 g) en solution dans le méthanol est ajouté à une solution d'acide D-tartrique (29,7 g) dans le méthanol. Le précipité obtenu est recueilli par filtration et traité deux fois par du méthanol au reflux. Le sel ainsi purifié (20 g) est décomposé par une solution aqueuse de soude et le produit extrait au chloroforme. Après séchage et évaporation de la phase organique, la base obtenue est traitée dans l'acétone par une solution d'éthanol chlorhydrique. Le chlorhydrate qui précipite est recueilli par filtration et recristallisé dans l'éthanol. On obtient 9,4 g du chlorhydrate de S(-) N-(quinuclidin-3-yl) chloro-3 benzamide optiquement pur.

. Point de fusion : 244°-247° C

. $[\alpha]_D^{20} = -16,8^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

2ème étape : Préparation du S(-) amino-3 quinuclidine dichlorhydrate

Le chlorhydrate obtenu à l'étape précédente (9 g) est traité au reflux pendant 3 heures 30 mn par de l'acide chlorhydrique concentré. Le milieu réactionnel est refroidi, filtré et concentré à sec. Le résidu est traité par l'éthanol absolu et le dichlorhydrate d' amino-3 quinuclidine S(-) qui cristallise est recueilli par filtration :

. Point de fusion : > 260° C

. $[\alpha]_D^{20} = 24,9^\circ$ (c = 1, H₂O).

25 Exemple 2 : Préparation de l' amino-3 quinuclidine R(+) dichlorhydrate

On opère dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 1, mais en utilisant l'acide L-tartrique comme agent de dédoublement, ce qui conduit au composé attendu :

. Point de fusion : > 260° C

. $[\alpha]_D^{20} = +24,8^\circ$ (c = 1, H₂O).

30 Exemple 3 : Synthèse stéréospécifique du chlorhydrate de la

N-(quinuclidin-3-yl) amino-4 chloro-5 méthoxy-2 benzamide S(-)

Le dichlorhydrate de S(-) amino-3 quinuclidine (40 g ; 0,2 mole) est dissous dans 80 ml d'une solution aqueuse de soude 2,5 N. A cette solution refroidie par un bain de glace, est ajouté de l'acide amino-4 chloro-5

6

méthoxy-2 benzoïque (44,5 g) en solution dans 300 ml de pyridine. De la dicyclohexylcarbodiimide (85 g) est ajoutée en deux fois. Le mélange est agité vigoureusement 18 heures à température ambiante. Le milieu est alors dilué par 150 ml d'eau. L'insoluble est éliminé par filtration et lavé à l'eau. La phase aqueuse est amenée à pH 10 par une solution de soude 10 N et extraite par du chloroforme. Après séchage (sur Na_2SO_4) et évaporation de la phase organique, le résidu est cristallisé dans l'éther isopropylique.

Le solide obtenu (56 g) est dissous dans 280 ml d'alcool isopropylique et la solution acidifiée par HCl 5N. Le chlorhydrate qui précipite est recueilli par filtration et recristallisé dans l'éthanol à 99 %. Le produit recherché S(-) est obtenu avec un rendement de 60 % :

. Point de fusion : 233-235° C

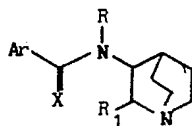
. $[\alpha]_D^{25} = -3,9^\circ$ (c = 1, H_2O).

L'antipode dextrogyre R(+) est obtenu dans les mêmes conditions à partir du dichlorhydrate de la R(+) amino-3 quinuclidine :

. Point de fusion : 233-234° C

. $[\alpha]_D^{20} = +3,8^\circ$ (c = 1, H_2O).

Les autres énantiomères selon l'invention sont obtenus par des modes opératoires analogues à ceux de l'exemple 3, mais à partir des réactifs de départ appropriés, quelques uns de ces énantiomères étant répertoriés dans le tableau I ci-après.

7
TABLEAU I

(I)

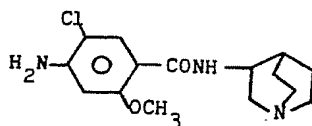
X	R	R ₁	Ar-	Forme	Configu- ration	Point de fusion (°C)	[α]
O	H	H		chlorhy- drate	S(-)	233-235	-3,9° (c=1, H ₂ O)
					R(+)	232-234	+3,8°
O	H	H		"	R(+)	> 260	+12,5° (c=1, CH ₃ OH)
O	H	H		"	R(+)	> 260	+14,1° (c=1, CH ₃ OH)

L'activité anorexigène des composés (I), N-oxydes, hydrates et sels en vue de leur utilisation selon l'invention, a été mise en évidence par le test de la modification du comportement alimentaire chez la souris (d'après STEPHENS, British, J. Pharm. 49, 146, 1973), le protocole suivi étant le suivant :

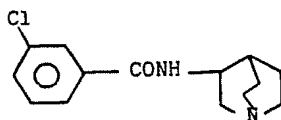
Des souris sont privées de nourriture et de boisson pendant 4 heures. On leur administre alors par voie intrapéritonéale le produit à étudier. Trente minutes plus tard, elles sont placées dans des boîtes individuelles en présence d'une quantité pesée de nourriture et trente minutes plus tard, la quantité de nourriture consommée est déterminée pour chaque animal. La variation de la prise de nourriture est calculée par rapport à un lot de souris témoins.

Les résultats obtenus avec les composés suivants :

(A)



(B)



5

10

sont comme suit :

TABLEAU II

15

20

Composé testé	Dose (en mg/kg/i.p.) à partir de laquelle est observée une diminution de la consommation alimentaire par rapport à un lot témoin	DL 50 (mg/kg/i.p.)
A	0,01	141
B	0,1	145

25

30

Un autre objet de la présente invention consiste dans des compositions pharmaceutiques qui comprennent (i) au moins l'un des composés, N-oxydes, hydrates et sels précédemment définis et (ii) un support ou excipient physiologiquement acceptable approprié pour lesdits composés, N-oxydes, hydrates et sels, ces compositions étant utiles en tant qu'agents anorexigènes, notamment pour le traitement de l'excès pondéral et de l'obésité d'origines diverses, chez les animaux à sang chaud, en particulier chez l'Homme.

35

Un autre objet encore de la présente invention consiste dans l'utilisation de ces mêmes composés, N-oxydes, hydrates et sels pour la préparation de médicaments anorexigènes utiles notamment pour le traitement de l'excès pondéral et de l'obésité d'origines diverses.

Les composés de formule ⁹(I), leurs N-oxydes, hydrates et sels peuvent être administrés à l'Homme ou à tout animal à sang chaud, sous diverses formes pharmaceutiques bien connues dans la technique considérée.

5 Ainsi ces compositions peuvent par exemple être formulées en vue de leur administration par voie orale, parentérale ou rectale.

Pour l'administration par voie orale, lesdites compositions peuvent prendre la forme de comprimés, dragées ou gélules, préparés par les techniques habituelles utilisant des supports et excipients connus tels que des agents liants, des charges, des lubrifiants et des agents de désintégration ; elles
10 peuvent également prendre la forme de solutions, de sirops ou de suspensions.

Pour l'administration par voie parentérale, les compositions selon l'invention peuvent prendre la forme de solutions, suspensions ou émulsions injectables comprenant un véhicule liquide, huileux ou aqueux, parentéralement acceptable.

15 Pour l'administration par voie rectale, les compositions peuvent prendre la forme de suppositoires comprenant les bases habituelles pour suppositoires.

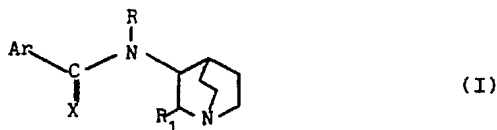
La dose à laquelle les principes actifs, c'est-à-dire les composés, N-oxydes, hydrates et sels selon l'invention, peuvent être administrés
20 dépendra notamment de la voie d'administration, du poids corporel du patient et de la puissance thérapeutique des composés mis en oeuvre. Généralement, par voie orale, les doses pourront atteindre 50 mg de principe actif par jour (en une ou plusieurs prises) ; par voie parentérale, les doses pourront atteindre 10 mg de principe actif par jour (en une ou plusieurs injections
25 journalières); et par voie rectale, les doses pourront atteindre 20 mg de principe actif par jour (en un ou plusieurs suppositoires).

30

35

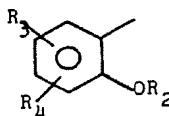
10
REVENDICATIONS

1. Utilisation des benzamides et thiobenzamides de formule :

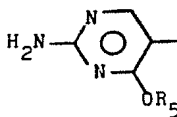


dans laquelle :

- 10
- X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
 - R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe benzyle ;
 - R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4 ; et
 - 15 - Ar représente :
 - . un noyau phényle ;
 - . un noyau phényle substitué par un, deux ou trois groupes alkoxy en C1-C4 et/ou par un ou deux atomes d'halogène ;
 - . un noyau phényle substitué de formule :



- 25
- où R2 représente un groupe alkyle en C1-C8 ; R3 représente un atome d'halogène ; et R4 représente un groupe alkylcarbonyle ou alkylcarbonylamido dont le reste alkyle est en C1-C4 ; ou un groupe amino, méthylamino ou diméthylamino ; R3 et R4 pouvant en outre former ensemble un reste 4,5-benzo ; ou
- 30 . un noyau pyrimidinyle substitué de formule :



11

où R₅ représente un groupe alkyle en C₁-C₈ ou un noyau
phényle ;

ainsi que des N-oxydes, hydrates et sels de ces benzamides et thiobenzamides,
pour la préparation d'un médicament anorexigène.

5 2. Utilisation selon la revendication 1, des composés de formule
(I), N-oxydes, hydrates et sels, pour lesquels X représente un atome
d'oxygène.

 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, des composés de
formule (I), N-oxydes, hydrates et sels, pour lesquels R et R₁ représentent un
10 atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ou éthyle.

 4. Utilisation selon la revendication 1, 2 ou 3, des composés de
formule (I), N-oxydes, hydrates et sels, pour lesquels Ar représente le
groupe chloro-5 amino-4 méthoxy-2 phényle.

 5. Utilisation selon la revendication 1, du chloro-5 amino-4
15 méthoxy-2 N-(quinuclidin-3-yl) benzamide.

20

25

30

35